

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**Sistemas terapêuticos para libertação  
prolongada de fármacos (formas de  
dosagem sólidas)**

**Pedro Miguel Gomes Gregório**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2016-2017**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Sistemas terapêuticos para libertação prolongada de fármacos (formas de dosagem sólidas)**

**Pedro Miguel Gomes Gregório**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Doutor Paulo José Pinto Salústio, Professor Auxiliar**

**2016-2017**

**\*Monografia redigida sem o novo acordo ortográfico.**



# Resumo

Actualmente, os sistemas de libertação prolongada são uma importante alternativa terapêutica à terapia convencional. A sua capacidade de modular a libertação do fármaco é responsável pela viabilidade que lhe é conferida, no que diz respeito a fármacos com janelas terapêuticas estreitas. Adicionalmente, a tecnologia de libertação prolongada permite a manutenção da concentração plasmática por períodos de tempo mais longos, com uma redução significativa dos efeitos adversos. Deste modo, o objectivo destes sistemas de libertação prolongada é permitir ao doente, um tratamento eficaz, seguro e fidedigno, promovendo um aumento da adesão à terapêutica.

Pretende-se com esta monografia apresentar o estado da arte no que concerne ao desenvolvimento e aplicação de sistemas terapêuticos orais de libertação prolongada.

**Palavras-chave:** libertação prolongada, formas farmacêuticas sólidas, adesão à terapêutica, efeitos adversos, sistemas de libertação

# Abstract

Nowadays, extended-release drug delivery systems are a solid alternative therapy when compared to conventional therapy. Their potential to modulate the drug release, makes them a viable therapy when it comes to drugs with a narrow absorption window. Also, extended-release technology is capable of maintaining drug plasma concentration over a given period of time, with a significant reduction of side effects. Therefore, the role of the drug delivery systems with extended-release profiles is to allow the effective, safe and reliable application of the drug to the patient, providing an improvement of patient's compliance.

This monograph aims to present the state of the art concerning the development and applications of extended-release oral drug delivery systems.

**Keywords:** extended-release, solid dosage forms, patient compliance, side effects, drug delivery system

# **Agradecimentos**

Agradeço ao Professor Doutor Paulo Salústio, orientador desta monografia, que cedo se disponibilizou para esclarecimentos de eventuais dúvidas, tendo contribuído para a organização da mesma com as sugestões e referências bibliográficas que gentilmente me forneceu.

Aos meus amigos, resta-me agradecer pelos momentos de descontração e motivação.

E por fim, à Sara, o meu profundo agradecimento pelo apoio concedido, pelas palavras de motivação, e principalmente, por se manter a meu lado nos períodos mais obscuros.

# Abreviaturas

**INFARMED** - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

**EMA** – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)

**FP9** – Farmacopeia Portuguesa 9

**TGI** – Tracto gastrointestinal

**ADME** – Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção

**PLA** – Ácido poliláctico (*poly(lactic acid)*)

**PLGA** – Ácido poli(láctico-co-glicólico) (*poly(lactic-co-glycolic acid)*)

**SUDF** – Forma farmacêutica unitária (*single unit dosage form*)

**MUDF** – Forma farmacêutica multiparticulada (*multiple unit dosage form*)

**DC** – Doença de Chagas

**ADF** – Formulações anti-abuso (*abuse-deterrent opioid formulations*)

**C<sub>máx</sub>** – Concentração máxima do fármaco após administração

**C<sub>min</sub>** – Concentração mínima do fármaco

**T<sub>máx</sub>** - Tempo pós administração correspondente à concentração máxima

**FHMG** – Granulação por fusão em leito fluidizado (*Fluidized hot melt granulation*)

***H. pylori*** – *Helicobacter pylori*



# Índice

Resumo .....	3
Abstract .....	4
Agradecimentos .....	5
Abreviaturas .....	6
Introdução .....	9
Objectivos .....	10
Materiais e Métodos .....	11
Resultados e discussão .....	12
Vantagens dos sistemas de libertação modificada .....	16
Formas farmacêuticas de libertação modificada .....	17
Formas farmacêuticas de libertação prolongada: .....	17
Formas farmacêuticas de libertação retardada: .....	17
Formas farmacêuticas de libertação sequencial (pulsada): .....	17
Libertação da substância activa .....	18
Libertação por osmose .....	18
Libertação por intumescimento .....	18
Libertação por erosão e degradação .....	18
Sistemas terapêuticos unitários vs Sistemas terapêuticos multipartículas .....	20
“Single unit dosage form” .....	20
“Multiple unit dosage form” .....	20
Inovação tecnológica – Sistemas terapêuticos multipartículas da actualidade .....	20
OROS®: .....	21
PULSYS™: .....	21
EGALET®: .....	21
Comprimido .....	22
Cápsula .....	23
Granulados .....	23
Pellets .....	24
Conclusão .....	25

Conflito de Interesses.....	26
Referências Bibliográficas.....	27

### Índice de Figuras:

Figura 1 - Operações correspondentes à preparação de pós farmacêuticos.....	<b>Erro!</b>
<b>Marcador não definido.</b>	
Figura 2 - Concentração de fármaco no sangue em função do tempo, resultante da administração de doses múltiplas de uma forma farmacêutica de liberação imediata.....	14
Figura 3 - Concentração de fármaco no sangue em função do tempo, resultante da administração de uma forma farmacêutica (liberação imediata vs liberação modificada) .....	15
Figura 4 – Representação dos três estados de liberação da substância ativa contida no sistema (erosão no interior).....	19
Figura 5 - Representação da erosão à superfície.....	19
Figura 6 - Sistema OROS® .....	21

### Índice de Tabelas:

Tabela 1 - Vantagens dos sistemas terapêuticos de liberação modificada em relação aos de liberação imediata.....	16
--	----

# Introdução

Sendo a via oral a via de administração terapêutica preferencial, surgiu nas últimas décadas a necessidade de adaptar formulações, de modo a suprir as exigências impostas pelos avanços da Medicina. Nesse sentido, a tecnologia farmacêutica desempenha um papel crucial no desenvolvimento de sistemas terapêuticos, tendo como principal alvo, a “personalização” da libertação, a níveis espacial e temporal. A tecnologia empregue nesses sistemas, permite potenciar a adesão à terapêutica, um dos principais entraves à eficácia dos tratamentos. O aumento da biodisponibilidade, a diminuição da frequência de administração, o aumento do tempo de exposição e a redução dos efeitos adversos e das flutuações, constituem alguns dos fortes argumentos na utilização de sistemas terapêuticos de libertação prolongada. Contudo, a produção destes sistemas constitui uma tarefa complexa, sendo necessários vários estudos *in vitro* e *in vivo* para se obterem perfis de libertação ideais. Neste sentido, é de extrema importância que haja um elevado investimento por parte da Indústria Farmacêutica, dado o carácter fundamental de determinadas formulações para patologias específicas, que teriam uma eficácia e segurança superiores quando veiculadas em alguns dos exemplos de sistemas terapêuticos explorados ao longo desta monografia. É importante referir a necessidade crescente de formas farmacêuticas orais de libertação prolongada para uso pediátrico, constituindo uma das grandes barreiras que, actualmente, ainda não foram ultrapassadas.

# Objectivos

A presente monografia apresenta a questão “Quais as estratégias para formular sistemas terapêuticos para libertação prolongada?” como sua orientadora. O objectivo específico deste artigo é apresentar uma revisão sobre sistemas terapêuticos, onde se realça a importância das formas farmacêuticas sólidas de libertação prolongada. São dados alguns exemplos, onde foi avaliada a eficácia dos respectivos sistemas através de estudos que incidiram nas propriedades do fármaco, nos seus perfis de libertação e nos seus parâmetros farmacocinéticos.

## Materiais e Métodos

Os métodos utilizados para a elaboração da presente monografia foram, em primeira instância, fundamentos teóricos sobre sistemas terapêuticos de libertação prolongada, pesquisados em livros, alguns disponíveis na biblioteca da instituição à qual esta monografia será apresentada e, outros, consultados *online*. Em segundo lugar e tratando-se esta monografia de um artigo de revisão, a informação foi recolhida através de um grupo de publicações disponibilizadas pelos motores de busca National Center for Biotechnology Information (NCBI), com recurso à base de dados do PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>).

As palavras-chave que permitiram filtrar a pesquisa para o tema discutido nesta monografia foram: *extended-release drugs, solid oral dosage forms, tablets, pellets, drug delivery system, capsules, granules*.

De modo a assegurar a validade da informação consultada, foram seleccionados artigos científicos publicados no período [2012-2017].

## Resultados e discussão

A doença pode ser vista como uma alteração na estrutura ou no funcionamento do organismo. Algumas doenças têm origem na incapacidade de ajuste de determinada variável fisiológica, contribuindo inevitavelmente para a modificação de um equilíbrio relativamente estável (Homeostasia). (1) Uma infecção, seja ela de origem bacteriana, fúngica ou viral, desencadeará uma reacção que irá culminar em respostas celulares, moleculares ou sistémicas, dependendo da sua etiologia. Essas respostas serão identificadas como sendo os sintomas e sinais característicos de uma determinada patologia. (2) Com base nesses indicadores, surge a necessidade de fornecer uma resposta farmacológica adequada. Os medicamentos, para além de terem como principal utilidade a terapêutica, poderão ter na sua essência propriedades profiláticas e ainda a capacidade de estabelecimento de um diagnóstico médico. (3) Para serem comercializados, os medicamentos deverão garantir eficácia, qualidade e segurança, requisitos esses que visam a protecção da saúde pública e que são controlados pelas autoridades competentes INFARMED e EMA, a nível nacional e europeu, respectivamente. Na sua constituição, encontram-se o(s) excipiente(s) e a(s) substância activa(s). O excipiente é a matéria-prima que confere ao medicamento a função de veicular o fármaco, assegurando a estabilidade do mesmo, ditando desse modo, a sua biodisponibilidade. Citando o Decreto-Lei nº. 20/2013 publicado em Diário da República, o excipiente e a substância activa são descritos como: (4)

*“Excipiente”, qualquer matéria-prima que, incluída nas formas farmacêuticas, se junte às substâncias ativas ou suas associações para servir-lhes de veículo, possibilitar a sua preparação ou estabilidade, modificar as suas propriedades organoléticas ou determinar as propriedades físico-químicas do medicamento e a sua biodisponibilidade.*

*“Substância activa”, qualquer substância ou mistura de substâncias destinadas a ser utilizada no fabrico de um medicamento e que, quando*

*utilizada no seu fabrico, se torna um princípio activo desse medicamento, destinado a exercer uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica com vista a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas ou a estabelecer um diagnóstico médico.*

O processo ou o conjunto de processos que transformam um fármaco numa forma farmacêutica corresponde às operações farmacêuticas propriamente ditas. (4) Dando especial interesse às formas farmacêuticas sólidas, estas correspondem a 2/3 da medicação actual, facto esse que se deve à maior estabilidade medicamentosa (considerando a ausência de humidade), à maior facilidade de administração, ao menor volume ocupado quando comparado com a forma farmacêutica líquida, às características organolépticas associadas a esta última e, sobretudo, à possibilidade de se aplicarem revestimentos externos em algumas dessas formas farmacêuticas, como será explorado adiante. (5) As formas farmacêuticas sólidas englobam as espécies que, de acordo com a FP9, (6) são uma mistura de plantas ou partes de plantas secas que poderão ter como aditivos compostos químicos definidos. Contudo, são os pós que servem de pilar a esta monografia, incidindo sobre si especial atenção e detalhe. A Figura 1 especifica as operações necessárias à preparação dos pós farmacêuticos:

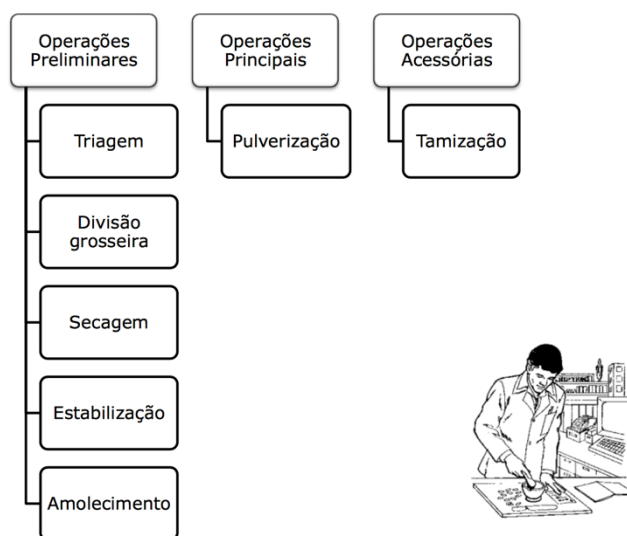


Figura 1 - Operações correspondentes à preparação de pós farmacêuticos (5)

Inseridos na categoria das formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral encontram-se os pós, os granulados, as cápsulas, os comprimidos e os *pellets* que serão objectos de estudo deste artigo de revisão.

O perfil de libertação de um fármaco é um dos critérios que classifica as formas farmacêuticas orais sólidas, sendo por isso divididas em formas farmacêuticas de libertação imediata (ou convencional) ou formas farmacêuticas de libertação modificada. (7) (Figura 2 e 3)

Para os fármacos que necessitam de apenas uma administração diária, de modo a obterem concentrações plasmáticas e efeitos terapêuticos desejados, a libertação imediata constitui uma opção viável.

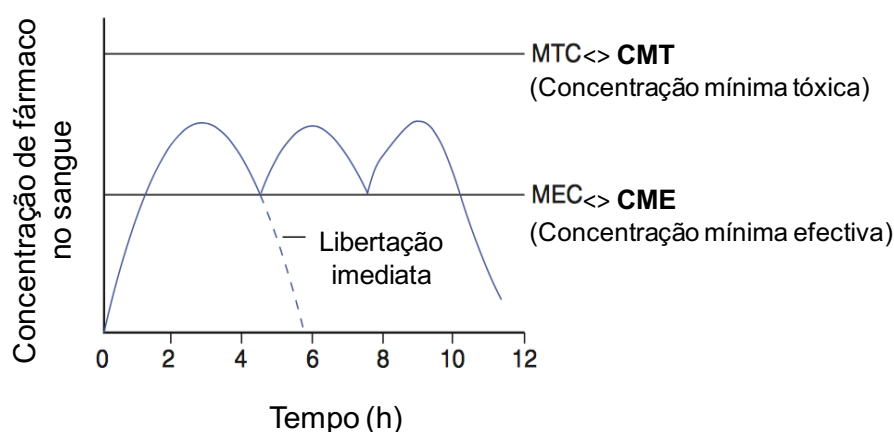


Figura 2 - Concentração de fármaco no sangue em função do tempo, resultante da administração de doses múltiplas de uma forma farmacêutica de libertação imediata (7)

A existência de factores que condicionam a farmacocinética (ADME), tais como, a degradação enzimática, o pH do tracto gastrointestinal (TGI), as alterações na absorção de nutrientes, na motilidade gástrica e seu esvaziamento, confrontou a Indústria Farmacêutica com a necessidade de criar uma forma de libertação que mantivesse a concentração plasmática no interior da janela terapêutica durante um período de tempo mais prolongado. O resultado deste tipo de libertação é visível na administração de doses múltiplas diárias, que deixam de ser necessárias, minimizando



a probabilidade do fármaco atingir níveis inferiores à concentração mínima efectiva, bem como níveis superiores à concentração mínima tóxica, onde os efeitos adversos prevalecem. (7) A Figura 3 compara os dois tipos de libertação.

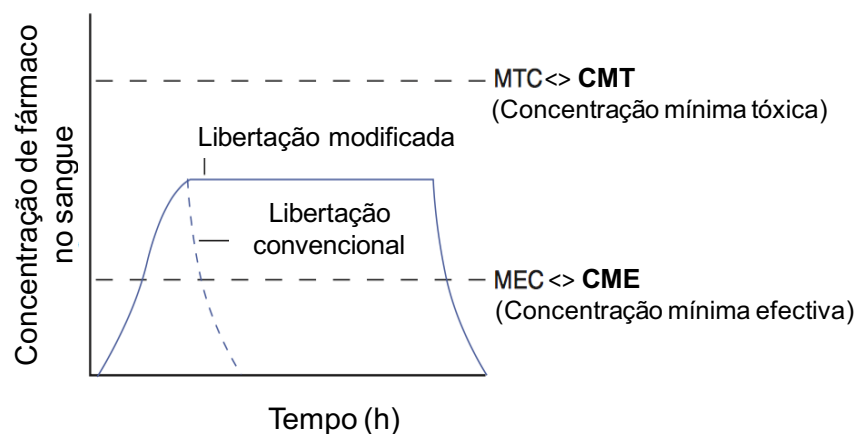


Figura 3 - Concentração de fármaco no sangue em função do tempo, resultante da administração de uma forma farmacêutica (libertação imediata vs libertação modificada) (7)

A libertação modificada permite contornar as várias adversidades impostas pela libertação convencional, tendo como principal trunfo a modulação da libertação do fármaco. O efeito terapêutico é rapidamente atingido, havendo uma libertação gradual de quantidades de fármaco suficiente para mantê-lo durante um determinado período de tempo. Além disso, a libertação do fármaco poderá ser direccionada para um local específico do organismo, sendo essa capacidade designada por direccionamento do fármaco para o alvo “*target delivey*”. Contemplando estes itens, consegue-se uma melhor eficácia terapêutica, o que leva à utilização de dosagens inferiores, menor frequência de administração, e, por conseguinte, uma redução de efeitos adversos. (8) A tabela 1 identifica as principais vantagens da utilização destes sistemas terapêuticos.

## Vantagens dos sistemas de liberação modificada

**Tabela 1 - Vantagens dos sistemas terapêuticos de liberação modificada em relação aos de liberação imediata**

Vantagem	Justificação
Menor flutuação na concentração plasmática	Controlar a taxa de liberação previne o aparecimento de níveis tóxicos ou subterapêuticos
Redução na frequência de administração	A liberação prolongada permite ao fármaco atingir os mesmos níveis terapêuticos que uma liberação imediata, com uma diminuição evidente da frequência de administração
Potencia a adesão à terapêutica	Um menor número de administrações traduz-se numa redução de falhas por esquecimento, evitando também a interrupção do sono
Redução dos efeitos adversos	Permite manter concentrações plasmáticas no interior da janela terapêutica
Redução geral nos custos dos cuidados de saúde	Os custos associados a sistemas terapêuticos de liberação modificada são superiores aos sistemas de liberação imediata. Ainda assim, o tratamento na sua globalidade atinge um valor inferior, devendo-se sobretudo, à diminuição da sua duração e dos efeitos adversos

Todavia, a perda de flexibilidade no ajuste de dose e o risco súbito de liberação total do fármaco, constituem uma realidade no que concerne à tecnologia utilizada.

Também é de ter em conta o papel da biodisponibilidade, cujos parâmetros poderão estar sujeitos a alterações, sobretudo, pelo volume superior característico de algumas preparações, quando comparadas com as formas farmacêuticas convencionais. (7)

### **Formas farmacêuticas de libertação modificada**

De acordo com a FP9, (6) as formas farmacêuticas de libertação modificada poder-se-ão dividir em:

✓ Formas farmacêuticas de libertação prolongada:

*“... tipo especial de forma farmacêutica de libertação modificada em que a velocidade de libertação da (ou das) substância(s) activa(s) é inferior à que se verifica com uma forma farmacêutica de libertação convencional administrada pela mesma via. A libertação prolongada resulta de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial.”*

✓ Formas farmacêuticas de libertação retardada:

*“... tipo especial de forma farmacêutica de libertação modificada que se caracteriza por uma libertação retardada da (ou das) substância(s) activa(s). A libertação retardada resulta de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial. As formas farmacêuticas de libertação retardada incluem as preparações gastrorresistentes, tal como são definidas nas monografias gerais de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral.”*

✓ Formas farmacêuticas de libertação sequencial (pulsada):

*“... tipo especial de forma farmacêutica de libertação modificada que se caracteriza por uma libertação sequencial da (ou das) substância(s) activa(s). A*

*libertação sequencial resulta de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial.”*

### **Libertação da substância activa**

De acordo com a literatura, a cedência da substância activa pode ser classificada da seguinte forma (9):

- ✓ Libertação por osmose;
- ✓ Libertação por intumescimento;
- ✓ Libertação por erosão e degradação.

Sinteticamente, serão abordados os princípios de cedência que caracterizam os tipos de libertação supracitados:

Libertação por osmose: A libertação da substância activa a partir de uma forma farmacêutica sólida, revestida por membrana ou constituída por uma matriz, ambas de natureza polimérica, que se processa pela seguinte sequência:

1º - A água difunde-se para o interior da membrana ou matriz;

2º - A substância activa é dissolvida, acabando por se difundir para o exterior do polímero, exercendo o efeito terapêutico que lhe é conferido.

Libertação por intumescimento: À semelhança da libertação por osmose, a libertação por intumescimento baseia-se na difusão de água para o interior do revestimento de carácter polimérico. Contudo, a dissolução do polímero pela água, não é garantida. A extensão da intumescência depende da hidrofilicidade e densidade das cadeias poliméricas, ditando por fim, a cedência da substância activa.

Libertação por erosão e degradação: Os sistemas mais utilizados possuem na sua constituição ácido poliláctico (PLA) e ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). A

erosão do polímero, como poderá ser constatada nas figuras seguintes, pode ocorrer no interior (*bulk erosion*) ou à superfície (*surface erosion*). (Figura 4 e 5)

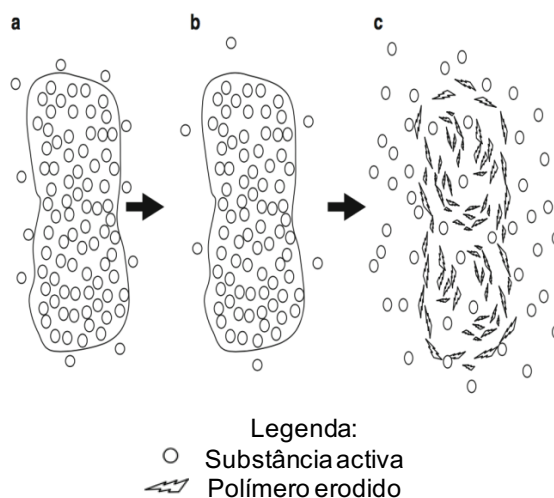


Figura 4 – Representação dos três estados de libertação da substância activa contida no sistema (erosão no interior): a- corresponde à substância activa que é libertada do sistema à superfície ou através de poros; b- degradação mínima do polímero; c- a substância activa remanescente é libertada quando o polímero se desintegra. (9)

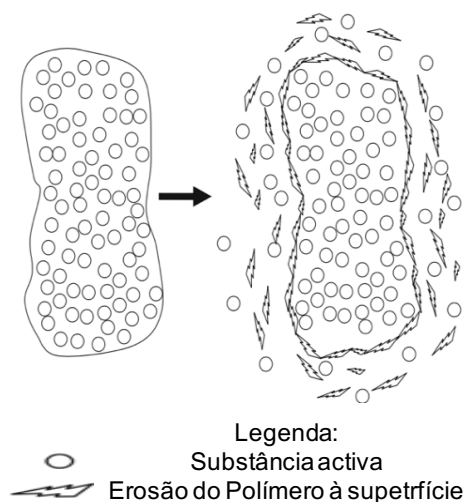


Figura 5 - Representação da erosão à superfície: a substância activa retida nas camadas exteriores é libertada para o meio circundante, seguindo-se a erosão da superfície do polímero. A substância activa remanescente, à medida que o tempo avança, será comprimida pela redução das dimensões do sistema, culminando na desintegração deste. O polímero sofre erosão total e a libertação total da substância é atingida. (9)

## **Sistemas terapêuticos unitários vs Sistemas terapêuticos multipartículas**

“*Single unit dosage form*” (SUDF) <> Formas Farmacêuticas Unitárias

As formas farmacêuticas inseridas nesta categoria, contêm a dosagem numa única unidade. Os comprimidos e as cápsulas são as formas que recorrem a este princípio para exercer o seu efeito terapêutico. (10)

“*Multiple unit dosage form*” (MUDF) <> Formas Farmacêuticas Multipartículas

A dosagem, nestas formas multipartículas, resulta da soma da quantidade de substância activa contida na totalidade das subunidades. Relativamente às *SUDF's*, as *MUDF's* apresentam maior biodisponibilidade (devido à maior área de superfície), melhor distribuição (verificando-se uma menor tendência para irritação local) e, sobretudo, minimizam o risco de libertação total da substância activa (efeito “*dumping*”) que poderá corresponder a um aumento súbito da concentração do fármaco no sangue para níveis superiores à MTC. (10) Incluídas nesta categoria, encontram-se os granulados e os *pellets*.

## **Inovação tecnológica – Sistemas terapêuticos multipartículas da actualidade**

A introdução de novos fármacos, nos últimos anos, tem sofrido um abrandamento considerável. Neste sentido, a Indústria Farmacêutica sentiu a necessidade de criar sistemas terapêuticos, onde fosse possível controlar, temporal e espacialmente, a libertação da substância activa. No mercado actual encontram-se inúmeros sistemas terapêuticos que fornecem resultados *in vivo* comparáveis aos *in vitro*. Estes sistemas garantem uma maior robustez da terapêutica e uma maior eficácia do tratamento. A seguir são apresentados alguns exemplos: (11)

OROS®: O mecanismo que está na base deste sistema (ver figura 6) é o de libertação por osmose. O perfil de libertação é independente de pH, revelando-se extremamente útil para fármacos cuja acção seja ao nível do TGI. Factores como a ingestão de comida e a motilidade do TGI, possuem uma influência substancialmente menor, quando comparada com outros sistemas de libertação modificada. (12)

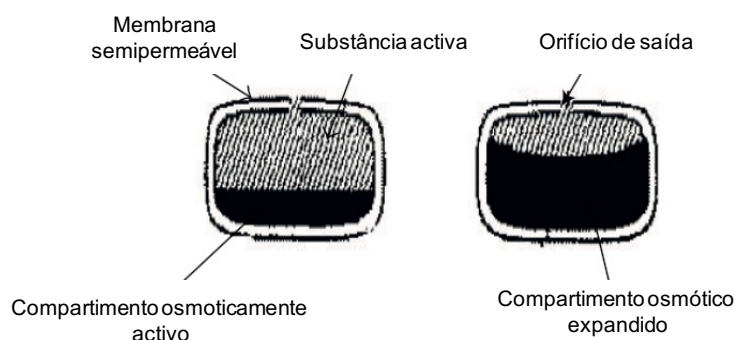


Figura 6 - Sistema OROS® (12)

PULSYS™: A libertação da substância activa possui um carácter sequencial, sendo a forma farmacêutica um comprimido constituído por *pellets*. Na sua composição, encontram-se *pellets* com diferentes tipos de perfil de libertação ao longo do TGI. Deste modo, aumenta-se o tempo de absorção, favorecendo directamente a biodisponibilidade. (11)

EGALET®: Utiliza uma tecnologia que previne adulterações. O polímero é injectado no sistema e consiste de uma matriz erodível onde a substância activa se encontra. Este sistema é normalmente utilizado para albergar analgésicos, tais como a morfina e a codeína. (13)

Tendo em conta os fundamentos teóricos, e as vantagens apresentadas anteriormente sobre formas farmacêuticas sólidas orais de libertação prolongada, é fundamental realçar a pesquisa científica efectuada neste domínio. Deste modo, estudos recentes, correspondentes a diversas classes farmacológicas, foram agrupados por forma farmacêutica, onde os fármacos veiculados são analisados através dos seus perfis de libertação e dos seus parâmetros farmacocinéticos.

Comprimido: De acordo com o estudo realizado por Kim *et al.*, (14) a formulação de libertação prolongada contendo nicorandilo (substância vasodilatadora com interesse terapêutico na angina de peito) demonstrou que a concentração plasmática do fármaco pode ser modificada pela alteração da taxa de libertação, atingindo-se níveis seguros e eficazes para um tratamento bem sucedido.

Noutro estudo, Davanço *et al.*, (15) com o objectivo de melhorar a eficácia do tratamento da Doença de Chagas (DC), desenvolveram duas formulações com dois polímeros distintos, tendo Benznidazol (antiprotozoário bastante eficaz na fase aguda da DC). Os estudos realizados foram conduzidos em coelhos, quantificado-se os níveis de Benznidazol no plasma e na urina. O perfil farmacocinético obtido permitiu aos investigadores concluir que a administração de comprimidos de libertação prolongada é, deveras, vantajosa no que diz respeito à terapêutica de libertação imediata. Entre as principais vantagens realçam-se a diminuição abrupta da frequência de administração e a manutenção de concentrações de fármaco indispensáveis para o sucesso da terapêutica.



Cápsula: Mercadante, (16) ao constatar uma diminuição considerável de analgésicos opióides prescritos nos últimos anos para o tratamento da dor crónica, sentiu necessidade de contrariar esta tendência. Para isso, efectuou estudos no sentido de avaliar a eficácia de formulações anti-abuso (ADF). Os resultados foram favoráveis com a oxicodona contida em ADF a exibir um perfil de libertação idêntico ao da forma farmacêutica esmagada, não atingindo níveis críticos de  $C_{\text{máx}}$ . Apresentou um  $T_{\text{máx}}$  idêntico comparativamente à cápsula intacta, garantindo a segurança do doente, evitando potenciais abusos. A libertação prolongada para esta classe farmacológica é então a alternativa preferencial.

Num estudo, efectuado por Chung *et al.* (17), foram avaliados a segurança e eficácia a longo-prazo de cápsulas de libertação prolongada de topiramato (substância utilizada no tratamento de crises epiléticas parciais no adulto). Foi possível concluir que a cápsula de libertação prolongada, relativamente à de libertação imediata, promoveu uma exposição plasmática de topiramato idêntica com uma significativa redução da  $C_{\text{máx}}$  e um aumento de  $C_{\text{min}}$ . Simplificando, é possível afirmar que há uma redução de flutuações na concentração de fármaco no plasma, garantindo-se o sucesso da libertação em estudo.

Granulados: Combescot *et al.*, (18) com vista a fornecer uma formulação pediátrica para o tratamento da hiperamonémia, desenvolveram um granulado contendo benzoato de sódio. Este sistema terapêutico apresenta a particularidade de possuir grânulos com revestimento polimérico, originando a libertação prolongada do fármaco. Além disso, mascara as características organolépticas, tais como o sabor. As vantagens, anteriormente mencionadas, permitem à população pediátrica uma maior adesão à terapêutica. A libertação prolongada obtida foi superior a seis horas, resultado esse não satisfatório para a equipa de investigação que, numa experiência futura, irá utilizar uma percentagem superior de polímero, de modo a obter uma libertação ainda mais prolongada.

No que diz respeito a sistemas gastroretentivos, Zhai *et al.* (19) recorreram à técnica de granulação por fusão em leito fluidizado (FHMG) para produzir um sistema de libertação prolongada que apresentasse uma maior eficácia na erradicação da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). O granulado obtido através da técnica anteriormente mencionada, apresenta maior fluidez e compressibilidade que irá ser preponderante no fabrico da forma farmacêutica. Dada a alta resistência da *H. pylori* à antibioterapia convencional e a fraca adesão à terapêutica, surgiu a necessidade de aumentar o tempo de residência do antibiótico no estômago, tendo sido, por isso, o perfil de libertação prolongado o seleccionado para esta formulação. O metronidazol (um dos antibióticos indicados no tratamento de infecções por *H. pylori*) foi então veiculado num sistema gastroretentivo flutuante. Foi possível concluir-se que o tempo de residência do fármaco no estômago aumentou, mantendo o efeito terapêutico por um período de tempo superior.

Pellets: A meclizina é um anti-histamínico antagonista não selectivo dos receptores H1 que é usada como antiemético para a vertigem. Este fármaco apresenta um tempo de semi-vida baixo, facto esse que exclui a veiculação da meclizina num sistema terapêutico de libertação imediata. Segundo o estudo, de Qazi *et al.*, (20) foram produzidos *pellets* de libertação prolongada recorrendo à técnica de extrusão/esferonização. Tendo em conta a baixa solubilidade da meclizina, foi crucial determinar a razão fármaco/lípido ideal para uma libertação prolongada bem sucedida. Após várias combinações, obtiveram-se resultados francamente positivos, reforçando a ideia de que a libertação prolongada constitui uma alternativa terapêutica consideravelmente vantajosa.

## Conclusão

É notório o investimento que a Indústria Farmacêutica tem feito nos últimos anos, sobretudo na adaptação de fármacos pré-existentes a novas formas de libertação. Os sistemas multipartículas apresentam-se como sendo mais vantajosos por conferirem uma maior segurança para o doente, uma maior eficácia no tratamento e uma redução dos efeitos adversos. O facto de nos últimos anos se ter vindo a observar um aumento no desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos de libertação prolongada, pode ser interpretado como uma mais valia na adesão à terapêutica, uma vez que estes sistemas diminuem, abruptamente, a frequência de administração. Os resultados obtidos foram extensamente positivos, reforçando-se, assim, a necessidade de adaptação de formas de dosagem sólida para proporcionar perfis de libertação prolongada.

A nível financeiro, os custos associados a estes sistemas têm sofrido reduções que os têm tornado mais competitivos, revelando-se, assim, uma importante alternativa à terapêutica convencional de libertação imediata.

## **Conflito de Interesses**

Não foi observado qualquer conflito de interesse, tendo a bibliografia escolhida para a realização desta monografia seguido a mesma linha de raciocínio.

## Referências Bibliográficas

1. Widmaier E, Raff H, Strang K. Homeostase: Arcabouço fundamental à fisiologia humana. In: Vander - Fisiologia Humana: Os mecanismos das funções corporais. 9th ed. 2006. p. 7–10.
2. Tierney L. Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine. In: Lange - Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine. 7th ed. 2014. p. 1.
3. Dec.-Lei nº. 176/2006, 1ª Série N.º167 publicado a 30 de agosto de 2006. Diário da República. 2006;
4. Prista L, Alves A, Morgado R. Formas farmacêuticas obtidas por divisão mecânica. In: Tecnologia Farmacêutica. 2003. p. 687–8.
5. Qiu Y, Chen Y, Zhang G. Particle, Powder and Compact Characterization. In: Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice. 1st ed. 2009. p. 167.
6. Infarmed (2008). Farmacopeia Portuguesa 9.0. (cited 2017 Sep 7): Ministério da Saúde;
7. Ansel H, Loyd V, Popovich N. Solid Dosage Forms and Solid Modified-Release Drug Delivery Systems. In: Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 9th ed. 2011. p. 258–9.
8. Rani K, Paliwal S. A Review on Targeted Drug Delivery: its Entire Focus on Advanced Therapeutics and Diagnostics. Sch J Appl Med Sci [Internet]. 2014;2(1):328–331 (cited 2017 Sep 9). Available from: <http://saspublisher.com/wp-content/uploads/2014/03/SJAMS-21C328-331.pdf>
9. Siegel R, Rathbone M. Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery [Internet]. 2012. p. 19–44 (cited 2017 Sep 9). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-0881-9>
10. Mounika A, Sirisha B, Rao V. Pharmaceutical Mini Tablets , Its Advantages and Different Enteric Coating Processes. 2015;4(8):523–41.

11. Mali A, Bathe R. An updated review on pulsatile drug delivery system. *Int J Adv Pharm*. 2015;4(4):15–21.
12. Keraliya R, Patel C, Patel P, Keraliya V, Soni TG, Patel RC, et al. Osmotic drug delivery system as a part of modified release dosage form. *ISRN Pharm* [Internet]. 2012;2012:528079 (cited 2017 Sep 10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22852100%5Cn>
13. Allerton C. Tamper-Resistant Formulations. In: *Pain Therapeutics: Current and Future Treatment Paradigms*. RSC Publishing; 2014. p. 85.
14. Kim JY, Park CW, Lee BJ, Park ES, Rhee YS. Design and evaluation of nicorandil extended-release tablet. *Asian J Pharm Sci* [Internet]. 2014;10(2):108–113 (cited 2017 Sep 10). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajps.2014.09.003>
15. Davanço MG, Campos ML, Rosa TA, Padilha EC, Alzate AH, Rolim LA, et al. Benznidazole Extended-Release tablets for improved treatment of chagas disease: Preclinical pharmacokinetic study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(4):2492–8.
16. Mercadante S. Oxycodone extended release capsules for the treatment of chronic pain. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2017;17(5):427–431 (cited 2017 Sep 10). Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2017.1302331>
17. Chung SS, Hogan RE, Blatt I, Lawson P, Nguyen H, Clark AM, et al. Long-term safety and sustained efficacy of USL255 (topiramate extended-release capsules) in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2016 Jun;59:13–20 (cited 2017 Sep 10). Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505016001219>
18. Combescot E, Morat G, de Lonlay P, Boudy V. Pediatric drug formulation of sodium benzoate extended-release granules. *Pharm Dev Technol* [Internet]. 2016;21(3):261–267 (cited 2017 Sep 10). Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10837450.2014.996898>
19. Zhai H, Jones DS, McCoy CP, Madi AM, Tian Y, Andrews GP. Gastroretentive extended-release floating granules prepared using a novel

- fluidized hot melt granulation (FHMg) technique. *Mol Pharm.* 2014;11(10):3471–83.
20. Qazi F, Shoaib MH, Yousuf RI, Nasiri MI, Ahmed K, Ahmad M. Lipids bearing extruded-spheronized pellets for extended release of poorly soluble antiemetic agent—Meclizine HCl. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2017 Dec 12;16(1):75 (cited 2017 Sep 10). Available from: <http://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-017-0466-x>

